

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **11076428 A**

(43) Date of publication of application: **23.03.99**

(51) Int. Cl. **A61N 1/30**

(21) Application number: **09245194**

(22) Date of filing: **10.09.97**

(71) Applicant: **KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD**

(72) Inventor:  
**NAKAKURA MASASHI  
KOZASA HIDETO  
KATOU YASUKI  
ITO KUNIO**

**(54) IONTOPHORESIS DEVICE**

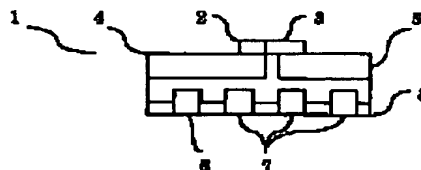
**(57) Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To effectively perform absorption of a medicine for a long time by providing a plurality of positive/negative electrodes, which are impregnated with the medicine, and the opposed electrode containing no medicine and successively applying current to the plurality of medicine containing electrodes by means of a treatment condition setting means, by which a treatment time, a rest time, the number of switching times and the like are set, in usage.

**SOLUTION:** An iontophoresis device 1 is provided with a switching means 2 for a power source and a treatment condition setting means 3, by which a treatment time, a rest time, and the number of switching times are set. In the iontophoresis device 1, which is also provided with a power source means 4 such as a direct current constant current electric source like an electrode small-sized battery and a direct current pulse generator and a current regulating means 5, electric current can be applied to an electrode 6, which is provided with an aqueous medium layer, and to plurality of medicine containing electrodes 7. A plurality of medicine containing electrodes 7, which are impregnated with a medicine to be absorbed in the organism, are controlled so as to carry out excitation in order. On an arrangement face of each of the electrodes 6, 7, an

insulating substance 8 is arranged, and a low electrically conductive substance such as silicone rubber and natural rubber, which is sticky to a skin, is layered on it.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-76428

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月23日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 N 1/30

識別記号

F I

A 6 1 N 1/30

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平9-245194

(22) 出願日 平成9年(1997) 9月10日

(71) 出願人 000001029

協和発酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

(72) 発明者 中倉 政司

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

(72) 発明者 小篠 英人

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

(72) 発明者 加藤 泰己

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

(72) 発明者 伊藤 邦雄

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

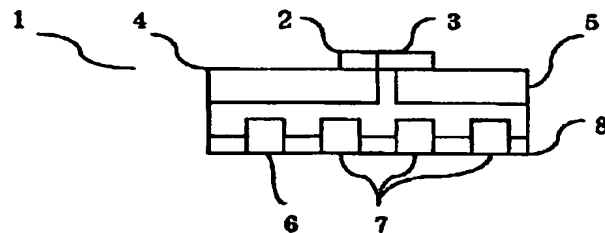
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外2名)

(54) 【発明の名称】 イオントフォレシス用装置

(57) 【要約】

【課題】 イオントフォレシスにおいて薬物を効率的に吸収させる装置の提供。

【解決手段】 薬物を含有させた複数の陽電極もしくは陰電極および薬物を含有しない1の対極、ならびに処理時間、休止時間および/または切り替え回数を設定するための処理条件設定手段を設け、使用に際して、該処理条件設定手段により複数の薬物含有電極に順次に通電を行うことを特徴とする少量の薬物を頻回投与するためのイオントフォレシス用装置。



1

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬物を含有させた複数の陽電極もしくは陰電極および薬物を含有しない 1 の対極、ならびに処理時間、休止時間および／または切り替え回数を設定するための処理条件設定手段を設け、使用に際して、該処理条件設定手段により複数の薬物含有電極に順次に通電を行うことを特徴とする少量の薬物を頻回投与するためのイオントフォレシス用装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はイオントフォレシス用装置、さらに詳しくは、少量の薬物を頻回投与することにより皮膚を通して効率的に薬物を生体に導入することができるイオントフォレシス用装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】イオントフォレシスはイオン浸透法とも呼ばれ、治療目的のために電流によってイオン性もしくは水溶性の薬物を皮膚を通して生体内に導入する方法である。近年、皮膚や粘膜が薬物の全身的投与部位として注目を集め、イオントフォレシスにより該薬物を生体内に吸収させる研究が精力的に行われている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】イオントフォレシスは、薬物吸収をコントロールできる方法として知られている（例えば、P. Lelawongsら、Int. J. Pharmaceut.、61: 179(1990)参照）。その一方で、刺激の面で長時間の通電は避けるべきことが提唱されている。その対応として、皮膚刺激の原因となる pH 変化を抑制するために、電極間の印加電圧の正負を交互に切り替える方法が考案されている（特開平 4-224770）。また、pH 変化を抑制する Ag/AgCl 電極を用いて、さらには正負の切り替えにより電極を再生することで刺激を軽減させながら長時間の通電を可能とする方法が考案されている（W094/28967W095/00200、W095/09032）。これらの発明においては、薬物の吸収速度や吸収量を増大させる効果も示されている。また、極性の切り替えにより正負のイオンからなる薬物を導入する治療器も開示されている（特開昭 62-159661、特公平 3-26622）。しかしながら、2 回以上切り替えを行う場合、同じ薬物貯蔵層に複数回通電することになり、1 回目と 2 回目以降の薬物貯蔵層中の薬物濃度は異なってくる。一般に薬物吸収速度は薬物濃度に影響を受けるため、上記方法では 1 回目と 2 回目以降のイオントフォレシス処理において薬物吸収速度は異なり、吸収量のコントロールを行うことは困難である。従って、長時間の薬物吸収をコントロールするためには他の解決手段が必要とされている。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究した結果、イオントフォレシス処

2

理の比較的早い段階で薬物の吸収速度は最大となり、それ以降の吸収速度は低くなることが明らかとなった。そのため、薬物を効率よく長時間吸収させるためには、単に高い投与量でイオントフォレシス処理を試みるよりは少用量を頻回投与する方が好ましいことが判明した。そこで、薬物を持続的かつ効率的に生体内に吸収させ得る装置として、2 以上の薬物貯蔵層を設け、1 つの薬物貯蔵層に 1 回のみイオントフォレシス処理を行うこととし、複数の薬物貯蔵層に順次通電を切り替えるという構成を採用することにより、本発明に到達した。

10

【0005】すなわち、本発明は、薬物を含有させた複数の陽電極もしくは陰電極および薬物を含有しない 1 の対極、ならびに処理時間、休止時間および／または切り替え回数を設定するための処理条件設定手段を設け、使用に際して、該処理条件設定手段により複数の薬物含有電極に順次に通電を行うことを特徴とする少量の薬物を頻回投与するためのイオントフォレシス用装置を提供する。

## 【0006】

20

【発明の実施の形態】本発明の装置においては、一回の短時間でのイオントフォレシスを行い、血中濃度あるいは薬理作用持続時間のモニタリングを行うことで、頻回投与のシミュレートを行い、投与量、処理時間、切り替え回数を決定することができる。また、装置にイオントフォレシスの処理時間、切り替え回数等の設定可能な機能を持たせ、前述のシミュレーション結果を一回のスイッチ操作により自動的に行わせることもできる。なお、一回の通電において比較的長時間の薬理作用が発現する場合は、切り替え時に一定の休止時間を設けて間欠的に投与することもできる。

30

【0007】以下に本発明の装置について、必要に応じて図面を参照しながら詳細に説明する。本発明のイオントフォレシス用装置の具体例を模式的に示したのが図 1 である。同図において、1 がイオントフォレシス用装置であり、2 は電源をオンオフにするためのスイッチ手段、3 は所定の処理時間、休止時間、切り替え回数を設定するための処理条件設定手段を示す。なお、本手段は各設定値が外部入力可能であり、入力条件に従って薬物含有電極に順次通電されるように構成された手段であればいずれでもよい。また、条件については特に限定しないが、例えば、処理時間は 1 分間～24 時間、休止時間は 0～12 時間、切り替え回数は 1～10 回である。4 は電源小型電池等の直流定電流電源や直流パルス発生装置等の電源手段を示し、さらには過電流を防止するための安全確保用の電流制限用抵抗手段が具備されている。5 は電流調節手段を示している。6、7 は電極を示し、7 には生体に吸収させようとする薬物を含有せしめる。なお、本明細書では、薬物を含有させた電極を薬物貯蔵層という場合もある。また、6、7 の電極には水性媒体層も含まれる。例えば、白金、銀/塩化銀、チタン、ニ

50

3

ッケル、ステンレス、カーボン等の電極に水性媒体層を積層させる。なお、本発明にいう水性媒体は水または水溶液を含んで通電可能なものであり、電極として使用できるものであればいかなるものであってもよい。例えば脱脂綿、ガーゼ、合成樹脂連続発泡体または吸収性樹脂等のスポンジないし孔質材等を予め配置し、使用時に薬物溶液を含浸させるか、または、カラヤガム、トラガカントガム等の天然樹脂多糖類またはポリビニルアルコール、ポリビニルホルマール、ポリビニルメチルエーテルおよびそのコポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメタクリレート等のビニル系樹脂、ポリアクリル酸及びそのナトリウム塩、ポリアクリルアミドおよびその部分加水分解物、ポリアクリル酸エステル部分ケン化物、ポリ（アクリル酸—アクリルアミド）等のアクリル系樹脂など、親水性を有する各種天然または合成樹脂類をゲル状または固体状にしたものあるいは水および/またはエチレングリコール、グリセリン等のアルコール類で柔軟可塑化して自己保形性、皮膚接着性を有する柔軟フィルムないしシート状ゲルに予め薬物を含有させたもの等が挙げられる。なお、必要に応じて水性媒体層に、等張化剤、防腐剤、緩衝化剤、安定化剤、pH調整剤を用いることができる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、グリセリン等が、防腐剤としては、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール等が、緩衝化剤としては、酢酸、酢酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸一水素ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸一水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、ホウ酸、ホウ砂等が、安定化剤としては、エデト酸ナトリウム等が、pH調整剤としては、水酸化ナトリウム、塩酸等がそれぞれ用いられる。また、電極、水性媒体層および皮膚接触面の間に目的に応じて半透膜や放出制御膜等さらには粘着剤層を積層させることもできる。

【0008】8は絶縁性の物質であり、皮膚に対して粘着性のある物質を積層させてもよい。粘着性物質としては低導電性のものが好ましく、例えば、シリコーンゴム、天然ゴム、イソブレン系ゴム、イソブチレン系ゴム、ジエン系ゴム等のゴム系粘着剤が用いられる。

【0009】本発明の装置は、時間依存的に薬効を発現する薬物を投与するのに有効であるが、持続的に吸収されることが望まれる薬物であれば特に限定されことなく使用できる。本発明の装置で使用できる薬物の例としては、ヒト成長ホルモン、ゴナドトロピン、インスリン、グルカゴン、カルシトニン、エルカトニン、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）、オキシトシン、甲状腺刺激ホルモン（TRH）、カルシトニン遺伝子関連因子、パソプレシン、リプレシン、L-スパラギナーゼ、プセレリン、グルカゴンライクペプチド、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、アントリオペプチンズ、

4

ブラジキニン、組織プラスミノーゲンアクチベーター、コレシストキニン、デルタ睡眠誘発ペプチド、 $\beta$ -エンドルフィン、メラノサイト阻害因子I、メラノサイト刺激ホルモン、神経ペプチドY、神経発育因子、ガストリンアンタゴニスト、ニューロテンシン、膵臓酵素、ソマトスタチン、オクトレオチド、モチリン、ブルシン、コロニー刺激因子、シクロスポリン、エンケファリン、インターフェロン、ムラミルジペプチド、サイモポイエチン、腫瘍壊死因子、表皮細胞成長因子、インスリン様因子IおよびII、インターロイキン-2、神経成長因子、血小板由来の成長因子、形質転換成長因子、軟骨由来の成長因子、コロニー刺激因子、内皮細胞刺激因子、エリスロポエチン、目由来の成長因子、フィブロblast由来の成長因子、フィブロblast成長因子、グリア細胞成長因子、骨肉腫由来の成長因子、サイモシン等のペプチドおよび蛋白質またはこれらを修飾あるいは最小のサイズにしたもの、塩酸リドカイン、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸オキシプロカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸メピバカイン等の局所麻酔剤、ピンクリスチン、マイトマイシン、ドキソルビシン、アドリアマイシン、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、塩酸プロカルバジン、クエン酸タモキシフェン、フルオロウラシル、ユーエフティ、テガフル、カルモフル、メトトレキセート、カルボコン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸エビルピシン、塩酸ピラルピシン、ネオカルチノスタチン、レンチナン、ビシパニール、シゾフィラン、硫酸ピンクリスチン等の抗悪性腫瘍剤、クエン酸ニカメタート、アルブロスタジル、アルガトロバン、シチコリン、フマル酸ニゾフェノン、D-マンニトール、ニコランジル、塩酸ジルチアゼム等の循環機能改善剤、ベンズブロマロン、アロプリノール、コルヒチン等の痛風治療剤、シンバスタチン、ニコモール、プラバスタチンナトリウム等の高脂血症用剤、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸プロメタジン、マレイン酸クロルフェニラミン、メキタジン、フマル酸クレマスチン等の抗ヒスタミン剤、オキサミド、クロモグリク酸ナトリウム、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン、アンレキサノクス、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、トラニスト、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸エブラジノン、ヒベンズ酸チベピジン等の抗アレルギー剤または鎮咳去痰剤、塩酸モルフィネ、塩酸ヒドロモルフィン、塩酸ブプレノルフィン、ペンタゾシン、フェンタニル、クエン酸フェンタニル、塩酸ナルブフィン、乳酸ペンタゾシン等の鎮痛剤、フルニトラゼパム、ミダゾラム、セコバルピタールナトリウム、アモバルピタールナトリウム、フェニトインナトリウム等の催眠鎮静剤または抗不安剤、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、アムリノン等の強心剤、ニフェジピン、ニカルジピン、ジルチアゼム、ベラパミル、ベニジピン等のカルシウム拮抗薬、塩酸クロニジン、硫酸

ベタニジン、塩酸ベナゼプリル、シラザプリル、カプトプリル、塩酸セリプロロール、塩酸チリソロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、カルベジロール等の血圧降下剤、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、トリアムシノン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、パラメタゾン、エストラジオール、プロゲステロン、ノルゲストレル、レボノルゲストレル、ノルエチンドロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、テストステロンおよびそれらのエステル等のステロイド、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、ニトロプルシッド等のニトロ化合物、アテノロール、ナドロール、ソタロール、プラクトロール、ピンドロール、アセプトロール、メトプロロール、チモロール、トリプロロール、オクスプレノロール、ラベタロール、ブプラノロール、アルブレノロール、プロプラノロール等のβ-受容体遮断薬、テオフィリン、塩酸ビルブテロール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソブレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール、塩酸マブテロール、フマル酸フォルモテロール等の気管支拡張剤、アスピリン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、アルクロフェナック、ジクロフェナック、フェンブフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、メチアジン酸、プログルメタシン、ベンジダミン、メピリゾール、チノリジン、ブフェキサマック、o-ヒドロキシ馬尿酸、p-ヒドロキシ安息香酸、サリチル酸、ピロキシカム、ピフェニル酢酸、インドメタシン、ロキソプロフェンナトリウム、テニダップ、テノキシカム等の抗炎症剤、塩酸ジフェニドール、マレイン酸チエチルペラジン、メシル酸ベタヒスチン等の鎮痛剤、スコポラミン、アトロピン等の抗コリン作用薬等、シサプリド、ドンペリドン、マレイン酸トリメブチン、メトクロプラミド、塩酸イトプリド等の消化管運動機能調整剤、塩酸クロルプロマジン、エチゾラム、塩酸アミトリプチリン、塩酸クロカブラミン、ハロペリドール、塩酸モサブラミン、ペルフェナジン等の精神神経用剤、クロキサシリンナトリウム、ベンジルペニシリンカリウム、チカルシリンナトリウム、アンピシリンナトリウム、ピペラシリンナトリウム、セフォキシチリンナトリウム、セフォジジムナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン、セフォペラゾンナトリウム、セフスロジンナトリウム、セフトアジン、セフメタゾールナトリウム、硫酸セフピロム、硫酸ゲンタマイシン、硫酸シソマイシン、硫酸ジベカイン、硫酸ネチルマイシン、硫酸アミカシン、硫酸リボスタマイシン、硫酸ミクロノマイシン、硫酸アストロマイシン、その他、リンコマイシン系抗生物質、リスルマイシン製剤、ジョサマイシン製剤、クロラムフェニコール製剤、テトラサイクリン系抗生物質等の抗生物質、その他経皮吸収製剤に用いられているニコチン等が挙げられる。

【0010】図2(A)は、かかる第1図に示した本発明のイオントフォレシス用装置において、陽極より薬物を導入させる場合の電気回路部についての具体例を更に詳細に示したものである。すなわち、図2における4は電源手段を示し、5が電流調節手段であり、3の処理条件設定手段に連動させることにより薬物陽電極7、7'、7"に順次、電流のオンオフを行う手段を示している。なお、手動への切り替えも可能である。また、6は対極を示す。

10 【0011】図2(B)は、かかる図1に示した本発明のイオントフォレシス用装置において、陰極より薬物を導入させる場合の電気回路部についての具体例を更に詳細に示したものである。図2(A)の極性を逆転させた以外はすべて同じ機能を有し、本発明において薬物貯蔵層の極性が限定されないことを示すものである。また、本発明はこれらの電極数に限定されるものではなく、有効面積が確保できる範囲内であれば薬物貯蔵層は2以上のいかなる数であっても配置できるものである。

【0012】以下に本発明の実施例および実験例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

20 【実施例】図3(A~F)は、本発明の一実施例の装置の皮膚装着面を模式的に示したものであり、対極6、薬物極7、7'、7"、7'"、絶縁体8、8'、8"、8'"から構成される。図3の絶縁体8、8'、8"、8'"は薬物極と対極を電気的に遮断するためにその両極間に配置されるものである。

#### 【0013】実験例

抗利尿作用評価用モデルラットの作成：ウレタンで麻酔したラットを手術台に背面固定し、ラット大腿部静脈から低張液（生理食塩水：ブドウ糖液：蒸留水＝27：36：37；17.5±5 mosm/kg）を毎時3.0 mLとなるように持続注入した。別に、膀胱から15分毎に採尿し、尿量を測定した。尿量が1 mL/15分程度に維持された後、イオントフォレシス処理を行った。イオントフォレシス処理は、ラット除毛腹部に2つの筒状のシリコーンチューブを固定し、薬物の水溶液と生理食塩水を注入し、電気刺激装置（SEM-3301、日本光電）およびアイソレーター（SS-302J、日本光電）を用いて通電することにより行った。

40 【0014】バソプレシン投与実験：バソプレシンの10 μg/mL水溶液1 mLを陽極側に注入、前述の抗利尿作用評価用モデルラットにイオントフォレシス処理により投与した。処理条件としては、0.1 mA（周波数2000 Hz、通電率50%）の電流を8時間通電した後に新たなバソプレシンの10 μg/mL水溶液1 mLと交換し、さらに15時間通電した。（少量頻回投与）。この場合の処理条件設定は、処理時間8時間、休止時間0時間、切り替え回数1回となる。別に、バソプレシンの20 μg/mL溶液1 mLを抗利尿作用評価用モデルラットにイオントフォ  
50 レシス処理により投与した。処理条件として、0.1 mA

7

(周波数 2000Hz、通電率 50%) の電流を 23 時間通電した (単回投与)。これらの結果を図 4 に示す。図 4 で示すようにバソプレシンの投与量と総電気量が同じ条件であっても、酢酸デスマプレシンの抗利尿作用による尿量低下時間は、明らかに少量頻回投与の方で長く、約 1.4 倍持続した。

【0015】

【発明の効果】 上述した通り、本発明は、同一の投与量かつ電気量においても、従来のものよりも、薬物の吸収を効率よく持続化できる効果を有する。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明のイオントフォレシス用装置の断面図である。

【図 2】 本発明のイオントフォレシス用装置の電気回路を示す模式図であり、図 2 A は陽極より薬物を導入させる場合、図 2 B は陰極より薬物を導入させる場合を示す。

【図 3】 本発明の実施例を説明するためのイオントフ

8

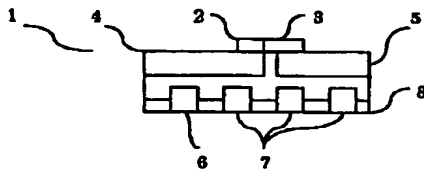
オレシス用装置の皮膚装着面を模式的に示した図であり、図 3 A ~ F は種々の装着態様を示す。

【図 4】 実験例における経時的なラットの尿量の推移を示すグラフであり、イオントフォレシスにおける常法の単回投与より本発明の装置による少量頻回投与の方が、薬理作用の持続の観点から有効であることを示すグラフである。黒丸が単回投与、白丸が少量頻回投与をそれぞれ示す。

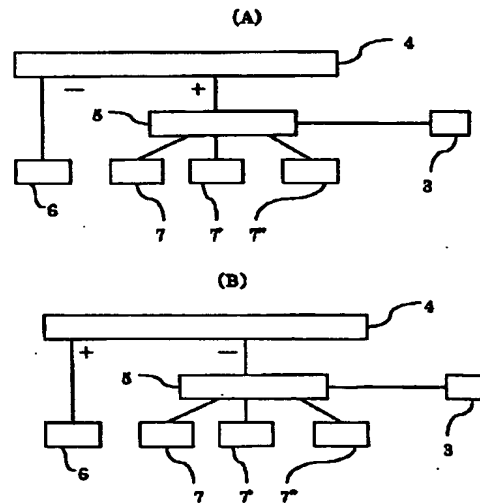
【符号の説明】

- 10
- 1 イオントフォレシス用装置
  - 2 スイッチ手段
  - 3 処理条件設定手段
  - 4 電源手段
  - 5 電流調節手段
  - 6 対極
  - 7、7'、7''、7''' 薬物極
  - 8、8'、8''、8''' 絶縁体

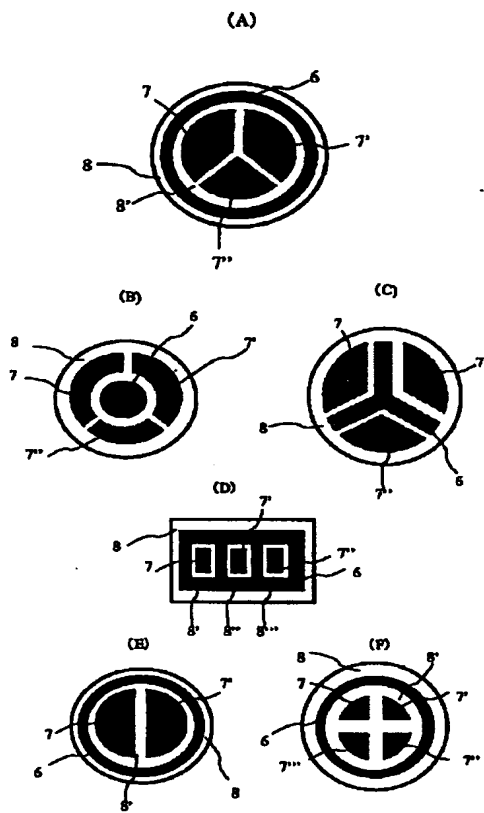
【図 1】



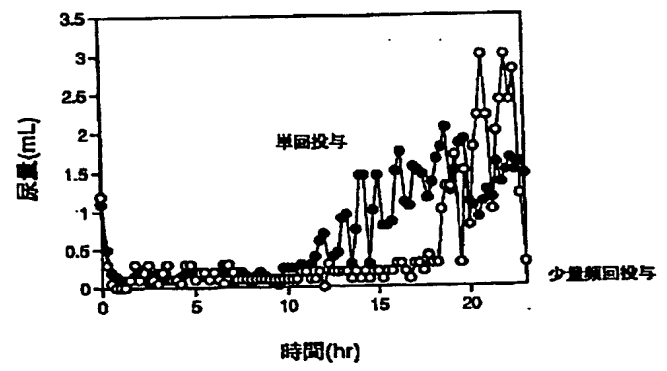
【図 2】



【図 3】



【図 4】



**\* NOTICES \***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

**CLAIMS****[Claim(s)]**

[Claim 1] Equipment for iontophoresis for carrying out the frequent administration of the little drug characterized by establishing the processing conditioning means for setting up the counter electrode and the processing time, the quiescent time, and/or the count of a change of 1 which does not contain two or more positive electrodes or cathodes, and drugs which made the drug contain, and energizing one by one to two or more drug content electrodes with this processing conditioning means on the occasion of use.

**DETAILED DESCRIPTION****[Detailed Description of the Invention]****[0001]**

[Field of the Invention] This invention relates to the equipment for iontophoresis, and the equipment for iontophoresis which can introduce a drug into a living body efficiently through the skin by carrying out the frequent administration of the little drug in more detail.

**[0002]**

[Description of the Prior Art] Iontophoresis is an approach which is also called the ion \*\*\*\* method and introduces ionicity or a water-soluble drug through the skin in the living body according to a current for the therapy purpose. In recent years, the skin and membrane attract attention as a systemic administration part of a drug, and research which makes in the living body absorb this drug by iontophoresis is done energetically.

**[0003]**

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Iontophoresis is known as an approach drug absorption is controllable (for example, P.Lelawongs et al., Int.J.Pharmaceut., 61:179 (1990) reference). On the other hand, what energization of long duration should be avoided for is advocated in respect of the stimulus. In order to control pH change which causes a skin stimulus as the correspondence, the approach of changing the positive/negative of inter-electrode applied voltage by turns is devised (JP,4-224770,A). Moreover, the approach of enabling energization of long duration is devised, making a stimulus mitigate by reproducing an electrode by the change of positive/negative further using the Ag/AgCl electrode which controls pH change (WO94/28967WO 95/00200, WO 95/09032). In these invention, the effectiveness of increasing the rate of absorption and the absorbed amount of a drug is also shown. Moreover, the therapy machine which introduces the drug which consists of ion of positive/negative by polar change is also indicated (JP,62-159661,A, JP,3-26622,B). However, when performing a change twice or more, multiple-times energization will be carried out at the same drug storage reservoir, and the drug concentration in the drug storage reservoir of the 1st time and the 2nd henceforth differs. Generally, in order that drug rate of absorption



may receive effect in drug concentration, it is difficult for drug rate of absorption to differ in iontophoresis processing of the 1st time and the 2nd henceforth by the above-mentioned approach, and to control an absorbed amount. Therefore, in order to control the drug absorption of long duration, other solution means are needed.

[0004]

[Means for Solving the Problem] As a result of inquiring wholeheartedly that this invention persons should solve the above-mentioned technical problem, the rate of absorption of a drug became max in the comparatively early phase of iontophoresis processing, and the rate of absorption after it became clear [ becoming low ]. Therefore, in order to carry out long duration absorption of the drug efficiently, it became clear that it is more desirable to carry out the frequent administration of the few dosage rather than having tried iontophoresis processing with an only high dose. Then, this invention was reached by preparing two or more drug storage reservoirs, supposing that one iontophoresis processing is performed to one drug storage reservoir as equipment which may make in the living body absorb a drug continuously and efficiently, and adopting the configuration of changing sequential energization to two or more drug storage reservoirs.

[0005] That is, this invention establishes the processing conditioning means for setting up the counter electrode and the processing time, the quiescent time, and/or the count of a change of 1 which does not contain two or more positive electrodes or cathodes, and drugs which made the drug contain, and offers the equipment for iontophoresis for carrying out the frequent administration of the little drug characterized by energizing one by one to two or more drug content electrodes with this processing conditioning means on the occasion of use.

[0006]

[Embodiment of the Invention] In the equipment of this invention, by performing iontophoresis in 1 time of a short time, and performing monitoring of blood drug concentration or the pharmacological action persistence time, a frequent administration can be simulated and a dose, the processing time, and the count of a change can be determined. Moreover, the function of the processing time of iontophoresis, the count of a change, etc. which can be set up can be given to equipment, and one switch actuation can also be made to perform the above-mentioned simulation result automatically. In addition, when a comparatively prolonged pharmacological action is discovered in one energization, at the time of a change, the fixed quiescent time can be established and a medicine can also be intermittently prescribed for the patient.

[0007] It explains to a detail, referring to a drawing about the equipment of this invention if needed below. Drawing 1 showed typically the example of the equipment for iontophoresis of this invention. In this drawing, 1 is equipment for iontophoresis and a switching means for 2 to make a power source turning on and off and 3 show the processing conditioning means for setting up the predetermined processing time, the quiescent time, and the count of a change. In addition, an external input may be possible for each set point, and as long as this means is a means constituted so that sequential energization might be carried out at a drug content electrode according to an input condition, any are sufficient as it. Moreover, although not limited especially about conditions, the processing time is [ the count of a change of the quiescent time ] 1 - 10 times for 0 to 12 hours for for 1 minute to 24 hours, for example. 4 shows power-source means, such as direct-current constant current power supplies, such as a power-source small cell, and a direct-current pulse generator, and the resistance means for current limiting for the security for preventing an overcurrent further possesses it. 5 shows the current accommodation means. 6 and 7 show an electrode and make 7 contain the drug which it is going to make a living body absorb. In addition, on these specifications, the electrode which made the drug contain may be called drug storage reservoir. Moreover,

an aqueous medium layer is also contained in 6 or 7 electrodes. For example, the laminating of the aqueous medium layer is carried out to electrodes, such as platinum, silver/silver chloride, titanium, nickel, stainless steel, and carbon. In addition, as long as it can energize the aqueous medium said to this invention including water or a water solution and can use it as an electrode, it may be what kind of thing. For example, [ whether a drug solution is infiltrated at the time of use by arranging beforehand sponge thru/or \*\*\*\* material, etc., such as absorbent cotton gauze, synthetic-resin continuation foam, or absorptivity resin, and ] Or natural resin polysaccharide or polyvinyl alcohol, such as karaya gum and a tragacanth gum, A polyvinyl formal, polyvinyl methyl ether, and its copolymer, Vinyl system resin, such as a polyvinyl pyrrolidone and polyvinyl methacrylate, Polyacrylic acid and its sodium salt, polyacrylamide, and its partial hydrolysate, Acrylic resin, such as a polyacrylic ester partial saponification object and Pori (acrylic-acid-acrylamide) etc., The thing or water, and/or ethylene glycol which made the various nature or synthetic resins which has a hydrophilic property the shape of gel or a solid-state, A making [ contain a drug beforehand ]-flexible film thru/or sheet-like gel which carries out flexible plasticization with alcohols, such as glycerol, and has self-firmness and skin adhesive property thing etc. is mentioned. In addition, an isotonizing agent, antiseptics, a buffer-ized agent, a stabilizing agent, and pH regulator can be used for an aqueous medium layer if needed. If a sodium chloride, a glycerol, etc. consider as antiseptics and p-hydroxy benzoate ester, a benzalkonium chloride, chlorobutanol, etc. consider [ acetic-acid, sodium acetate, citric-acid, and citric-acid 1 hydrogen sodium, citric-acid 2 hydrogen sodium, a sodium citrate phosphoric-acid 1 hydrogen sodium, dibasic potassium phosphate, a sodium dihydrogenphosphate, a potassium dihydrogenphosphate, a boric acid, a borax, etc. / disodium edetate etc. ] as pH regulator as a stabilizing agent as a buffer-ized agent as an isotonizing agent, a sodium hydroxide, a hydrochloric acid, etc. are used, respectively. Moreover, according to the purpose, semipermeable membrane, the emission control film, etc. can carry out the laminating of the binder layer further between an electrode, an aqueous medium layer, and the skin contact surface.

[0008] 8 is the insulating matter and may carry out the laminating of the matter which is adhesive to the skin. As slime, the thing of low conductivity is desirable, for example, rubber system binders, such as silicone rubber, natural rubber, isoprene rubber, isobutylene system rubber, and diene system rubber, are used.

[0009] The equipment of this invention can be used without being limited especially if it is the drug with which to be absorbed continuously is desired, although it is effective in prescribing for the patient the drug which discovers drug effect in time-dependent. As an example of the drug which can be used with the equipment of this invention A human growth hormone, gonadotropin, an insulin, glucagon, calcitonin, Elcatonin, luteinizing hormone releasing hormone (LHRH), oxytocin, Thyrotropic hormone (TRH), a calcitonin gene related factor, vasopressin, The lyppressin, L-Spara gynase, busarelin, a glucagon-like peptide, The angiotensin II antagonist, Antley OPEPUCHINZU, bradykinin, An organization plasminogen activator, cholecystokinin, delta sleep inducing peptide, beta-endorphin, the melanocyte inhibitor I, melanocyte-stimulating hormone, Neuropeptide Y, the nerve growth factor, a gastrin antagonist, neurotensin, A pancreas enzyme, somatostatin, octreotide, motilin, a brucine, A colony stimulating factor, cyclosporin, enkephalin, interferon, A muramyl dipeptide, thymopoietin, a tumor necrosis factor, an epidermal growth factor, The insulinlike factors I and II, interleukin-2, a nerve growth factor, The growth factor of the platelet origin, a transformation growth factor, the growth factor of the cartilage origin, a colony stimulating factor, An endothelial cell stimulator, erythropoietin, the growth factor of the eye origin, the growth factor of the FIBU lob last origin, A FIBU lob last growth factor, a neuroglia growth factor, the growth factor of the osteosarcoma origin, What

made peptides, such as thymosin, and protein, or these qualification or the minimum size, Lidocaine hydrochloride, tetracaine hydrochloride, procaine hydrochloride, dibucaine hydrochloride, Local anesthetic, such as hydrochloric-acid oxyprocaine, hydrochloric-acid PUIBAKAIN, and mepivacaine hydrochloride, Vincristine, a mitomycin, the doxorubicin, adriamycin, Cisplatin, carboplatin, etoposide, procarbazine hydrochloride, Tamoxifen citrate, fluorouracil, UFT, tegafur, Carmofur, methotrexate, carboquone, bleomycin hydrochloride, Peplomycin sulfate, epirubicin hydrochloride, pirarubicin hydrochloride, neocarzinostatin, Anticancer drugs, such as lentinan, Picibanil, sizofiran, and vincristine sulfate, A nicametate citrate, alprostadi, argatroban, citicoline, Circulation functional improvement agents, such as nifedipine fumarate, D-mannitol, nicorandil, and diltiazem hydrochloride, Gout drugs, such as benzbromarone, allopurinol, and a colchicine, simvastatin, Agents for hyperlipidemia, such as nicomol and pravastatin sodium, diphenhydramine hydrochloride, Antihistamines, such as promethazine hydrochloride, chlorpheniramine maleate, mequitazine, and clemastine fumarate, Oxatomide, disodium cromoglycate, ketotifen fumarate, Azelastine hydrochloride, amlexanox, terfenadine, emedastine difumarate, TORANISUTO, codein phosphate, dihydrocodeine phosphate, eprazinone hydrochloride, Antiallergic agents, such as tipecidine hibenzone, or an antitussive and expectorant agent, hydrochloric-acid mol FINE, Hydrochloric-acid hydronalium morphine, buprenorphine hydrochloride, pentazocine, fentanyl, Painkillers, such as fentanyl citrate, hydrochloric-acid nalbuphine, and lactic-acid pentazocine, Flunitrazepam, midazolam, secobarbital sodium, amobarbital sodium, Mesmerism sedative, such as phenytoin sodium, or an anti-anxiety agent, dopamine hydrochloride, Cardiotonic, such as dobutamine hydrochloride and amrinone, nifedipine, nicardipine, Calcium antagonists, such as diltiazem, verapamil, and BENIJIPIN, clonidine hydrochloride, Betanidine sulfate, benazepril hydrochloride, cilazapril, captopril, Celiprolol hydrochloride, tilisolol hydrochloride, terazosin hydrochloride, bunazosin hydrochloride, Antihypertensives, such as carvedilol, cortisone, hydro cortisone, Prednisolone, methylprednisolone, triamcinolone, dexamethasone, Betamethasone, a paramethazone, estradiol, progesterone, Norgestrel, REBONORU guest rel, the norethindrone, medroxyprogesterone acetate, Steroids, such as testosterone and those ester, nitroglycerin, Nitro compounds, such as isosorbide dinitrate and nitro pull SHIDDO, atenolol, Nadolol, sotalol, a practolol, pindolol, the acebutolol, Metoprolol, timolol, a TORIPURO roll, oxprenolol, Beta-receptor blocking pharmaca, such as labetalol, bupranolol, alprenolol, and propranolol, Theophylline, pirbuterol hydrochloride, terbutaline sulfate, hexoprenaline sulfate, Salbutamol sulfate, tulobuterol hydrochloride, procaterol hydrochloride, mabuterol hydrochloride, Bronchodilators, such as formoterol fumarate, aspirin, phenylbutazon, Ibuprofen, naproxen, flurbiprofen, flurbiprofen axetil, Ketoprofen, the alclofenac, dichlofenac, fenbufen, Mefenamic acid, flufenamic acid, metiazinic acid, pro gourmet TASHIN, Benzydamine, mepirizole, tinoridine, bufexamac, an o-hydroxy hippuric acid, Para hydroxybenzoic acid, a salicylic acid, piroxicam, a biphenyl acetic acid, Anti-inflammatory agents, such as indomethacin, loxoprofen sodium, tenidap, and tenoxicam, Antiditics, such as difenidol hydrochloride, thiethylperazine maleate, and betahistine mesilate, Cisapride, such as anticholinergic drugs, such as scopolamine and atropine, domperidone, Digestive official motor function regulators, such as trimebutine maleate, metoclopramide, and itopride hydrochloride, Chlorpromazine hydrochloride, etizolam, amitriptyline hydrochloride, clocapramine hydrochloride, Agents for moral nerves, such as haloperidol, masapramine hydrochloride, and perphenazine, Cloxacillin sodium, benzylpenicillin potassium, ticarcillin sodium, ampicillin sodium, piperacillin sodium, SEFOKI city phosphorus sodium, cefodizime sodium, cefotaxime NATORIU Antibiotics, such as MU, cefotetan, cefoperazon sodium, cefsulodin sodium, SEFUTAJIN, cefmetazole sodium, cefpirome

sulfate, gentamicin sulfate, sisomicin sulfate, sulfuric acid JIBEKAIN, netilmicin sulfate, amikacin sulfate, ribostamycin sulfate, micronomicin sulfate, astromicin sulfate, other lincomycin system antibiotics, lisle mycin pharmaceutical preparation, josamycin pharmaceutical preparation, chloramphenicol pharmaceutical preparation, and a tetracycline antibiotic, the other nicotine used for percutaneous absorption pharmaceutical preparation are mentioned.

[0010] Drawing 2 (A) shows the example about the electrical circuit section in the case of making a drug introduce from an anode plate further to a detail in the equipment for iontophoresis of this invention shown in this Fig. 1. That is, 4 in drawing 2 shows a power-source means, and 5 is a current accommodation means and it shows the drug positive electrode 7, 7', and a means to turn a current on and off to 7", one by one by making it the processing conditioning means of 3 interlocked with. In addition, the change to hand control is also possible. Moreover, 6 shows a counter electrode.

[0011] Drawing 2 (B) shows the example about the electrical circuit section in the case of making a drug introduce from cathode further to a detail in the equipment for iontophoresis of this invention shown in this drawing 1. It is shown that have the same function and the polarity of a drug storage reservoir is not limited in this invention other than [ all ] having reversed the polarity of drawing 2 (A). Moreover, this invention is not limited to these numbers of electrodes, and if it is within the limits which can secure effective area, no matter drug storage reservoirs may be what two or more numbers, they can be arranged.

[0012] Although the example and the example of an experiment of this invention are shown below, this invention is not limited to these.

[Example] drawing 3 (A-F) -- this invention -- one -- an example -- equipment -- the skin -- wearing -- a field -- typical -- being shown -- a counter electrode -- six -- a drug -- a pole -- seven -- seven -- ' -- seven -- " -- seven -- " -- ' -- an insulator -- eight -- eight -- ' -- eight -- " -- eight -- " -- ' -- from -- constituting -- having . drawing 3 -- an insulator -- eight -- eight -- ' -- eight -- " -- eight -- " -- ' -- a drug -- a pole -- a counter electrode -- electric -- intercepting -- a sake -- the -- two poles -- between -- arranging -- having -- a thing -- it is .

[0013] Creation of the model rat for the example antidiuresis evaluation of an experiment: Tooth-back immobilization of the rat anesthetized with urethane was carried out on the operating table, and continuous intravenous drip infusion was carried out so that a hypotonic solution (grape-sugar liquid: physiological saline : distilled water = 27:36:37; 175\*\*5 mosm/kg) might be set to per hour 3.0 mL from a rat femoral region vein. Independently, it collected urine every 15 minutes from the bladder, and urine volume was measured. After urine volume was maintained in 1mL / about 15 minutes, iontophoresis processing was performed. Iontophoresis processing fixed two tubed silicone tubes to the rat depilating abdomen, poured in the water solution and physiological saline of a drug, and was performed by energizing using an electrostimulator (SEM-3301, Nihon Kohden) \*\*\*\* isolator (SS-302J, Nihon Kohden).

[0014] Vasopressin administration experiment: Impregnation and the above-mentioned model rat for antidiuresis evaluation were medicated with 10microg/mL water-solution 1 mL of vasopressin by iontophoresis processing at the anode plate side. As processing conditions, after energizing the current of 0.1 mA (the frequency of 2000Hz, 50% of duty factors) for 8 hours, it exchanged for 10microg/mL water-solution 1 mL of new vasopressin, and energized for further 15 hours. (Little frequent administration) . The processing conditioning in this case becomes one count of a change for quiescent-time 0 hour for processing-time 8 hours. Independently, the model rat for antidiuresis evaluation was medicated with 20microg/mL solution 1mL of vasopressin by iontophoresis processing. As processing conditions, the current of 0.1 mA (the frequency of 2000Hz, 50% of duty factors) was energized for 23 hours (single-dose administration).

These results are shown in drawing 4 . As drawing 4 showed, even if the doses and total quantity of electricity of vasopressin were the same conditions, clearly, the urine volume fall time amount by the antidiuresis of desmopressin acetate was long, and was maintained about 1.4 times in the direction of a little frequent administration.

[0015]

[Effect of the Invention] This invention has the effectiveness which can carry out [ \*\*\*\* ]-izing of the absorption of a drug efficiently rather than the conventional thing also in the same dose and the same quantity of electricity as mentioned above.

## DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the sectional view of the equipment for iontophoresis of this invention.

[Drawing 2] It is the mimetic diagram showing the electrical circuit of the equipment for iontophoresis of this invention, and when drawing 2 A makes a drug introduce from an anode plate, drawing 2 B shows the case where a drug is made to introduce from cathode.

[Drawing 3] It is drawing having shown typically the skin wearing side of the equipment for iontophoresis for explaining the example of this invention, and drawing 3 A-F shows various wearing modes.

[Drawing 4] It is the graph which shows transition of the urine volume of the rat with time in the example of an experiment, and is the graph with which the little frequent administration by the equipment of this invention shows an effective thing from a viewpoint of continuation of a pharmacological action from the single-dose administration of the conventional method in iontophoresis. Single-dose administration and a white round head show [ a black dot ] a little frequent administration, respectively.

[Description of Notations]

1 Equipment for Iontophoresis

2 Switching Means

3 Processing Conditioning Means

4 Power-Source Means

5 Current Accommodation Means

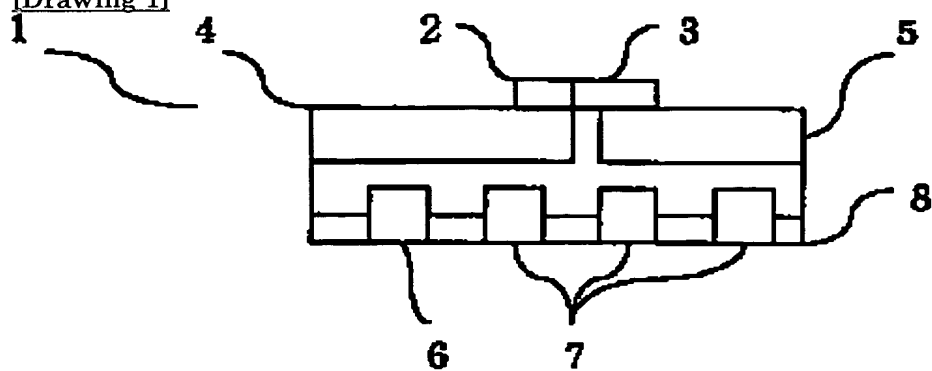
6 Counter Electrode

7, 7', 7", and 7" -- ' Drug pole

8, 8', 8", and 8" -- ' Insulator

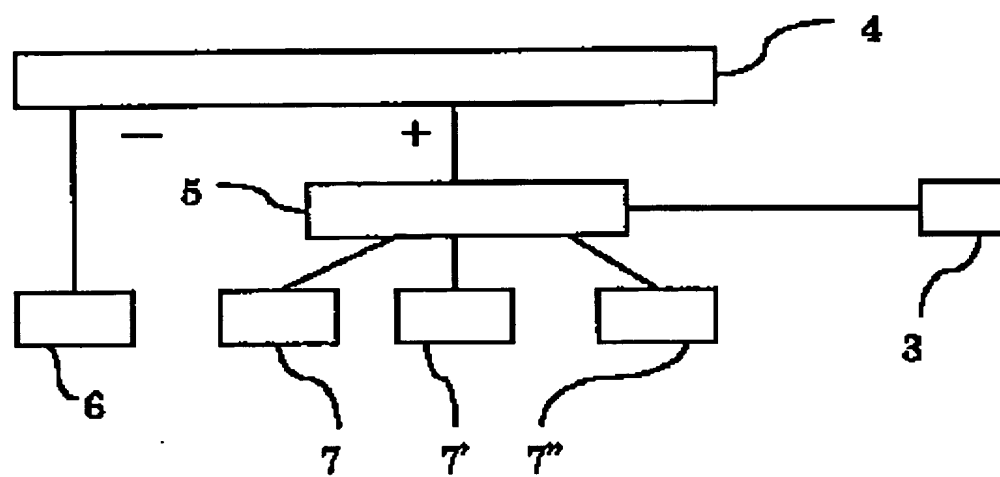
## DRAWINGS

[Drawing 1]

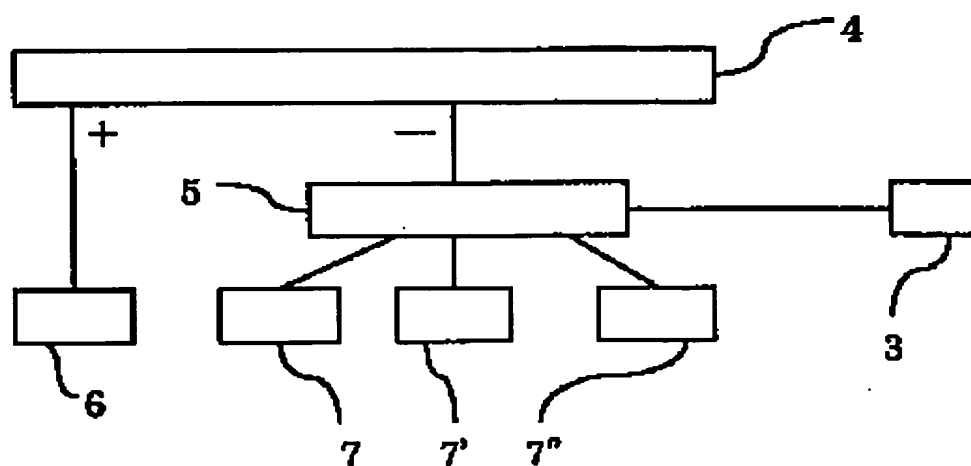


[Drawing 2]

(A)

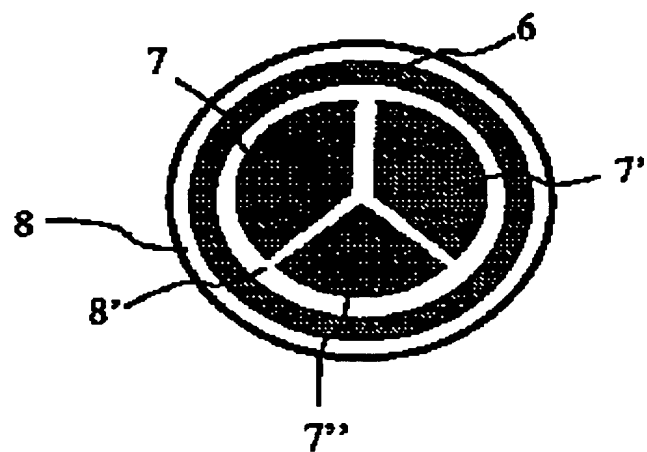


(B)

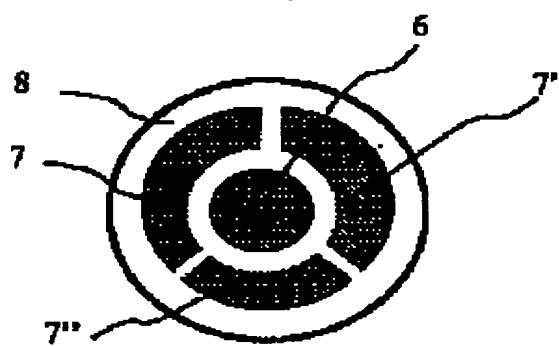


[Drawing 3]

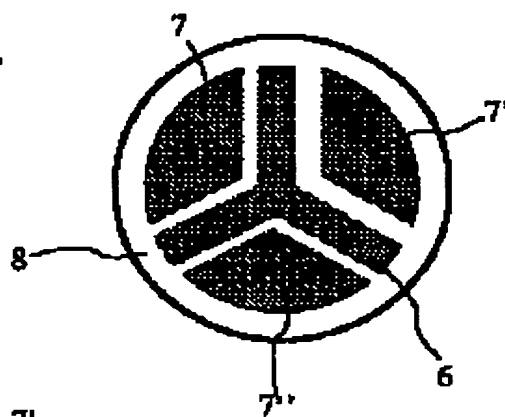
(A)



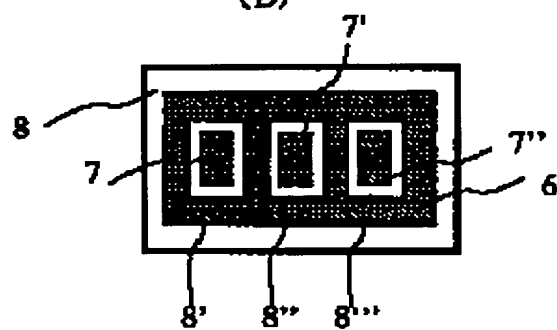
(B)



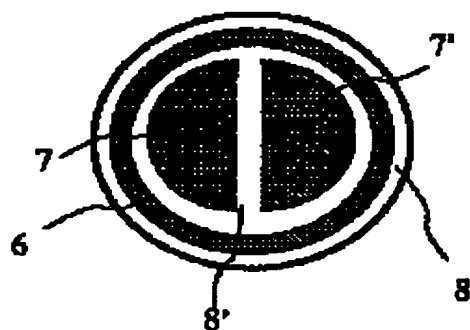
(C)



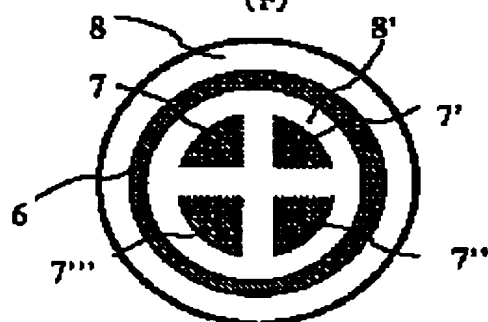
(D)



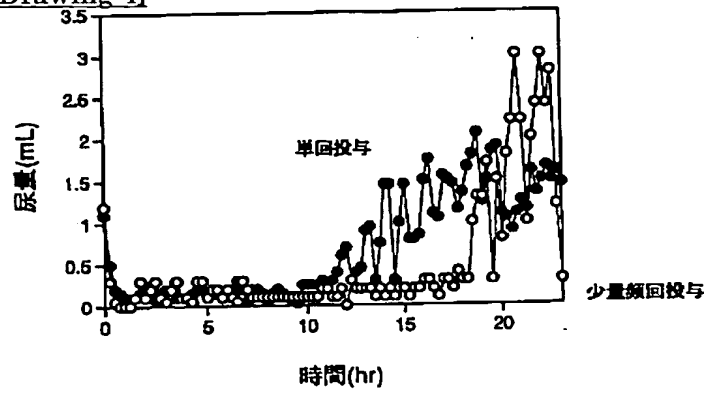
(E)



(F)



[Drawing 4]



[Translation done.]